

基于 AHP-熵权法结合 Box-Behnken 设计-响应面法优选大青叶咬咀饮片压制工艺

刘仟禧¹, 李红伟^{1,2,3}, 郭志俊⁴, 李凯^{1,2,3*}

1. 河南中医药大学, 河南 郑州 450046
2. 豫药全产业链研发河南省协同创新中心, 河南 郑州 450046
3. 河南省中药特色炮制技术工程研究中心, 河南 郑州 450046
4. 华润三九现代中药制药有限公司, 广东 深圳 518110

摘要: 目的 建立大青叶咬咀饮片压制工艺, 确定最佳工艺参数。方法 通过 HPLC 法测定大青叶中靛玉红、异牡荆素、色胺酮的含量, 热浸法测定出膏率, 采用层次分析法 (analytic hierarchy process, AHP)-熵权法确定各指标的权重系数并计算综合得分。以压力、压制时间、烘制温度、烘制时间为单因素进行考察, 运用 AHP-熵权法结合 Box-Behnken 设计-响应面法 (Box-Behnken design-response surface methodology, BBD-RSM) 优选大青叶咬咀饮片压制工艺。结果 大青叶咬咀饮片压制工艺的最优参数为药材闷润后切割 5~7 mm, 于 4 MPa 压制 60 s, 60 °C 烘制 4 h, 在此条件下, 验证试验总评归一 (overall desirability, OD) 值为 94.12%, 与预测 OD 值 93.30% 接近。结论 大青叶咬咀饮片压制工艺切实可行, 可为大青叶咬咀饮片的开发与利用提供参考。

关键词: 大青叶; 咬咀; Box-Behnken 设计-响应面法; AHP-熵权法; 压制工艺; 靛玉红; 异牡荆素; 色胺酮

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2026)07-2493-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.07.006

Compression process optimization of *Isatidis Folium* Fujv decoction pieces with AHP-entropy weighting and Box-Behnken design-response surface methodology

LIU Qianxi¹, LI Hongwei^{1,2,3}, GUO Zhijun⁴, LI Kai^{1,2,3}

1. Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China
2. Collaborative Innovation Center of Research and Development on the Whole Industry Chain of Yu-Yao, Zhengzhou 450046, China
3. Henan Research Center for Special Processing Technology of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China
4. China Resources Sanjiu Medical & Pharmaceutical Co., Ltd., Shenzhen 518110, China

Abstract: Objective To establish the pressing process of the Fujv decoction pieces of Daqingye (*Isatidis Folium*, IF), and determine the optimal process parameters. **Methods** The contents of indirubin, isovitexin and tryptanthrin in IF were determined by HPLC. The paste yield was determined by hot maceration. The analytic hierarchy process (AHP)-entropy weight method was used to determine the weight coefficients of each index and calculate the comprehensive score. Pressure, compression time, drying temperature and drying time were investigated as single factors. The AHP-entropy weight method combined with the Box-Behnken design-response surface methodology (BBD-RSM) was used to optimize the pressing process of the decoction pieces of the Fujv decoction pieces of IF. **Results** The optimal parameters of the initial pressing process of the decoction pieces of the Fujv decoction pieces are as follows: After moistening, the medicinal materials were cut into 5—7 mm pieces, pressed at 4 MPa for 60 s, and baked at 60 °C for 4 h. Under these conditions, the overall desirability (OD) value of the validation tests was 94.12%, which is close to the predicted OD value of 93.30%. **Conclusion** The compression process for IF Fujv decoction pieces is practically feasible, providing a reference for the development

收稿日期: 2025-10-31

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (82474099); 河南省杰出青年基金项目 (252300421028); 河南省高校科技创新团队 (26IRTSTHN018)

作者简介: 刘仟禧 (2000—), 女, 河南焦作人, 硕士研究生, 主要从事中药炮制工艺及质量标准研究。E-mail: liuqianxi27@163.com

*通信作者: 李凯 (1982—), 男, 河南许昌人, 博士, 教授, 博士生导师, 主要从事中药炮制研究工作。

Tel: (0371)65962746 E-mail: cpulikai@163.com

and utilization of such pieces.

Key words: *Isatidis Folium*; Fuvj decoction pieces; Box-Behnken design-response surface methodology; AHP-entropy weight method; pressing process; indirubin; isovitexin; tryptanthrin

大青叶 *Isatidis Folium* 为十字花科菘蓝属植物菘蓝 *Isatis indigotica* Fort. 的干燥叶, 是临床常用的清热类药物, 具有清热解毒、凉血消斑的功效^[1]。本实验前期对大青叶梗、叶、全叶中靛玉红含量进行测定, 结果发现大青叶不同部位靛玉红含量存在差异。调配时, 叶类药材具有易破碎、临床调剂不均等问题, 亟需探索针对性的解决方案。

咬咀作为一种传统的炮制加工方法, 主要根据中药材的药用部位、质地、临床应用等进行差异化处理。其中对于全草类、叶类等体积偏大且有效成分分布不均的药材, 可先通过压制处理, 再进一步切成小块或丁状^[2]。大青叶的炮制方法在古代各文献中记载较少, 历代多为生用或阴干应用为主, 目前, 炮制方法多以晒干为主, 大青叶作为叶类药材, 因其密度小、流动性差、体积大而增加饮片在生产包装、贮藏运输、调剂等环节中的困难^[3]。

近年来, 针对这一问题, 研究人员开发出一种新型炮制饮片(咬咀饮片): 在不加辅料的前提下, 采用物理压缩方法将药材制成一定形状、一定质量并用包装材料封装, 可由配方药师直接调配无需称重的新型饮片。该方法既能确保饮片质量的均一性与稳定性, 又能克服叶类药材在生产、应用中存在的弊端, 同时为后续的储藏和运输提供便利^[4-5]。目前, 部分全草类、叶类、花类中药经压制后所得创新型压制饮片已应用于医院临床配方^[6]。因此, 开展大青叶咬咀饮片的相关研究, 不仅有望解决大青叶作为叶类药材在实际应用中的诸多困难, 也具备良好的开发价值与应用前景。

本实验以大青叶咬咀饮片的压力、压制时间、烘制时间、烘制温度为考察因素, 以出膏率, 异牡荆素、色胺酮、靛玉红含量为质量评价指标, 结合实际生产与综合指标, 考察出大青叶的最佳切制规格, 进一步基于层次分析(analytic hierarchy process, AHP)法-熵权法结合 Box-Behnken 设计-响应面法(Box-Behnken design-response surface methodology, BBD-RSM)优选大青叶咬咀饮片的压制工艺, 确定最佳工艺并进行验证, 为评价与建立大青叶咬咀饮片的质量标准奠定基础, 同时为中药新型饮片开发与利用提供新的研究思路。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

CTO-20A 型高效液相色谱仪, 岛津仪器(苏州)有限公司; FA2140B 型万分之一电子天平, 上海越平科学仪器(苏州)制造有限公司; Sartorius BT25S 型十万分之一电子分析天平, $d=0.01$ mg, 赛多利斯科学仪器(北京)有限公司; ZNHW 型智能恒温电热套, 巩义市予华仪器有限责任公司; UPR-II-10TNZP 型优普系列超纯水机, 四川优普超纯科技有限公司; JBS 型四柱三板型气动压力机, 乐清市民祥电气有限公司; DHG-9030A 型鼓风干燥箱, 上海一恒科学仪器有限公司; HH-6 型数显恒温水浴锅, 上海力辰邦西仪器科技有限公司; HWL-125 型电热恒温干燥箱, 天津市莱波瑞特仪器设备有限公司; 直径 18.00 mm、径深 13.80 mm 压片模具。

1.2 试剂

甲醇为色谱纯, 天津市富宇精细化工有限公司; 乙腈为色谱纯, 安徽天地高纯溶剂有限公司; 对照品异牡荆素(批号 A29HB193210)、色胺酮(批号 M18HS179375)、靛玉红(批号 J19A10T95563), 质量分数均 $\geq 97.0\%$, 均购于上海源叶生物科技有限公司; 甲酸, 色谱级, 赛默飞世尔科技(中国)有限公司; 其余试剂为分析纯; 实验用水为双蒸水。大青叶药材由华润三九公司提供, 产地河南商丘, 经河南中医药大学李凯教授鉴定, 为十字花科菘蓝属植物菘蓝 *I. indigotica* Fort. 的干燥叶, 经质量检验符合《中国药典》2025 年版标准。

2 方法与结果

2.1 大青叶咬咀饮片的压制工艺

取大青叶药材 100 g, 净制, 抢水洗, 闷润, 切段, 压制后干燥, 即得。

2.2 异牡荆素、色胺酮、靛玉红含量测定

2.2.1 供试品溶液的制备 称取大青叶粉末(过 5 号筛) 1.0 g, 精密称定, 置具塞锥形瓶中, 精密加入 65% 甲醇 30 mL, 密塞, 称定质量, 超声处理 30 min, 取出, 放冷, 再称定质量, 用 65% 甲醇补足缺失的质量, 摇匀, 滤过, 取续滤液, 经 0.45 μm 微孔滤膜滤过, 即得供试品溶液。

2.2.2 对照品溶液的制备 分别精密称取异牡荆

素、靛玉红、色胺酮对照品适量，加甲醇溶解并定容至 10 mL 量瓶中，得质量浓度分别为 0.365、0.250、0.238 mg/mL 的单一对照品溶液，再分别精密量取适量单一对照品溶液适量至 1 mL 量瓶中，得到质量浓度分别为 182.5、62.5、59.5 μg/mL 的混合对照品母液，将混合对照品母液稀释，得到一系列不同质量浓度的混合对照品溶液，待测。

2.2.3 色谱条件^[7] 色谱柱为 Ecosil C₁₈ 柱 (250 mm×4.6 mm, 5 μm); 流动性为甲醇-0.1%甲酸水溶液，梯度洗脱：0~5 min, 10%甲醇；5~10 min, 10%~20%甲醇；10~20 min, 20%~30%甲醇；20~45 min, 30%~40%甲醇；45~60 min, 40%~45%甲醇；60~90 min, 45%~75%甲醇；90~110 min, 75%~80%甲醇；体积流量 0.4 mL/min；进样量 10 μL；柱温 35 ℃；检测波长 289 nm。供试品溶液和混合对照品溶液的 HPLC 图见图 1。

2.2.4 线性关系考察 将“2.2.2”项下稀释所得混

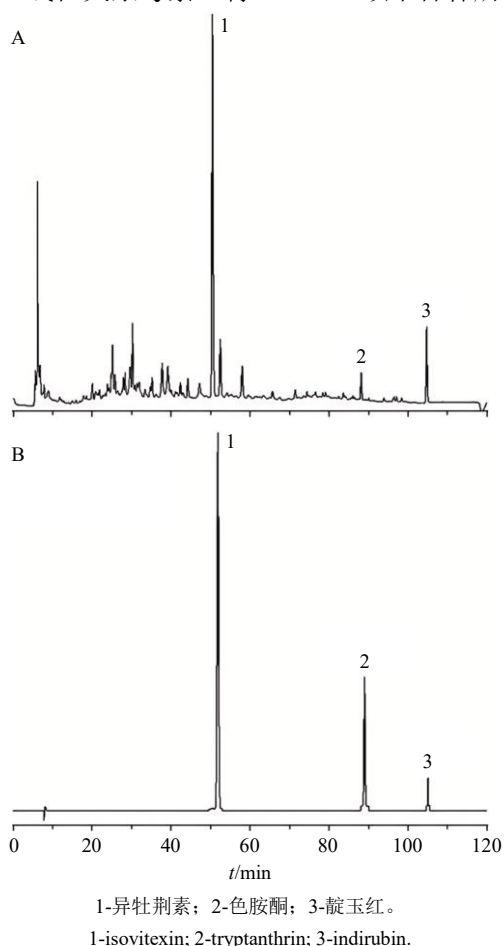


图 1 大青叶供试品溶液 (A) 和混合对照品溶液 (B) 的 HPLC 图

Fig. 1 HPLC chromatograms of IF test solution (A) and mixed control solution (B)

合对照品溶液，按照“2.2.3”项下色谱条件进样检测，记录峰面积，以峰面积为纵坐标 (Y)，对照品溶液质量浓度为横坐标 (X)，绘制标准曲线，进行线性回归，得到各指标成分的线性回归方程及相关系数 (r) 分别为异牡荆素 $Y=42\ 040 X+121\ 621$, $r=0.999\ 1$, 线性范围 5.703~182.500 μg/mL；靛玉红 $Y=114\ 308 X-71\ 238$, $r=0.999\ 1$, 线性范围 1.953~62.500 μg/mL；色胺酮 $Y=39\ 795 X+31\ 260$, $r=0.999\ 8$, 线性范围 1.850~74.000 μg/mL；结果表明所有指标成分均呈现良好的线性关系。

2.2.5 精密度试验 取“2.2.2”项下混合对照品溶液，按照“2.2.3”项下色谱条件连续进样测定 6 次，记录峰面积，计算得异牡荆素、靛玉红、色胺酮峰面积的 RSD 分别为 0.09%、0.39%、0.71%，结果表明该仪器精密度良好。

2.2.6 稳定性试验 取同一批大青叶供试品溶液，按照“2.2.3”项下色谱条件，分别在制备后 0、4、8、12、18、24 h 进样测定，计算得异牡荆素、靛玉红、色胺酮峰面积的 RSD 分别为 1.34%、0.17%、2.86%，结果表明供试品溶液在 24 h 内稳定性良好。

2.2.7 重复性试验 取 6 份大青叶样品粉末，按照“2.2.1”项下方法制备供试品溶液，按照“2.2.3”项下色谱条件测定分析，计算得异牡荆素、靛玉红、色胺酮质量分数的 RSD 分别为 0.97%、2.49%、1.78%，结果表明该方法重复性良好。

2.2.8 加样回收率试验 分别精密称取已测知指标成分含量的大青叶粉末 0.5 g，平行 6 份，加入等量的对照品，按照“2.2.1”项下方法制备供试品溶液，按照“2.2.3”项下色谱条件测定分析，计算得异牡荆素、靛玉红、色胺酮的平均加样回收率分别为 100.5%、101.01%、99.92%，RSD 分别为 1.24%、1.44%、0.06%。

2.3 出膏率测定

取大青叶咀嚼饮片约 10 g，置于平底烧瓶中，精密加入 15 倍量水 (150 mL)，浸泡至大青叶咀嚼饮片崩解，回流提取 15 min，放冷后滤过；再加入 10 倍量水 (100 mL)，回流提取 10 min，放冷后滤过，合并滤液，精密量取滤液 10 mL，置于干燥至恒定质量的蒸发皿 (M_1)，蒸干水分，放入烘箱中，105 ℃ 烘 3 h 后取出，置干燥器中冷却 30 min，用万分之一天平称定质量 (M_2)，计算出膏率。

$$\text{出膏率} = (M_2 - M_1) / (10 \times M)$$

M 为药材总质量， V 为煎煮液体积

2.4 大青叶咬咀饮片最佳切制规格的确定

依据《中国药典》2025年版与各地炮制规范，分别取10g大青叶药材干燥品，闷润后依次进行切制，切制规格分为1~3、5~7、9~11mm，每种规格重复3次，分别进行性状（压制过程、干燥过程）及出膏率考察，考察结果见表1。根据考察结果得出，1~3、5~7mm规格在脱模难易、得率高低等

方面均较9~11mm规格好，在成型性及得率方面，5~7mm规格较1~3mm规格好，且二者出膏率相差不多。综上，选择5~7mm为大青叶咬咀饮片的切制规格。

2.5 指标权重计算

2.5.1 AHP法主观权重系数(ω_i)的计算 AHP是按照实验研究内容构建层次关系，根据指标间重要

表1 切制规格考察结果

Table 1 Cutting specification evaluation results

规格	压制过程	压制结束	烘制结束	出膏率
1~3 mm	易装模具，易脱模	不易成型，易散开	得率 65%~75%	均值 33.68%
5~7 mm	易装模具，易脱模	易成型，不易散开	得率 80%~90%	均值 33.15%
9~11 mm	易挤压，脱模难度大	成型性差，静置后约 60%饮片散开	损耗大，干燥后 62.5%饮片破碎	-

程度依次赋予权重的主观赋权法^[8]。大青叶咬咀饮片压制工艺以出膏率、靛玉红、异牡荆素、色胺酮含量作为评价指标。结合靛玉红是《中国药典》2025年版关于大青叶项下指标成分，且具有抗炎、抗菌、免疫调节等作用，将其排在第1位；色胺酮具有抗肿瘤、抗菌、抗炎、抗病毒、保护心血管等作用，将其排在第2位；异牡荆素具有降血压、调血脂等药理作用，将其排在第3位^[9]；出膏率体现了饮片整体含量水平，将其排在最后1位。运用一致矩阵法构成评价指标两两比较的优先矩阵，并计算各指标权重系数(ω_i)，结果见表2。

表2 判断矩阵及各指标 AHP 权重系数

Table 2 Judgment matrix and AHP weights of each index

指标	判断矩阵				ω_i
	异牡荆素	靛玉红	出膏率	色胺酮	
异牡荆素	1	0.5	2	0.5	0.195 3
靛玉红	2	1	2	2	0.390 5
出膏率	0.5	0.5	1	0.5	0.138 1
色胺酮	2	0.5	2	1	0.276 1

对判断矩阵进行一致性检验，一致性比例因子(consistency ratio, CR) = 一致性检验因子(consistency index, CI) / 平均随机一致性指标(random index, RI)，CR越大，表明矩阵的一致性越差，当CR < 0.1时，表明判断矩阵满足一致性检测，所得权重系数有效^[10]。该判断矩阵的一致性比值为0.045 4 < 0.1，即权重系数有效。

2.5.2 熵权法客观权重系数(ω_j)的计算 熵权法是根据各个指标成分测得的数据，来确定指标权重的客观方法，可有效管理指标间的可变性^[11-12]。按照公式(1)对指标性成分的原始数据进行归一化处

理；接着按照公式(2)(3)计算信息熵 e_j ，其中， m 指被评价对象的数目， n 指的是评价指标数目；最后按照公式(4)计算各个指标性成分的权重 ω_j 。

$$d_{ij} = (y_{ij} - y_{ij\min}) / (y_{ij\max} - y_{ij\min}) \quad (1)$$

$$e_j = -\sum_{i=1}^m p_{ij} \ln p_{ij} / \ln m, j=1, 2, 3, \dots, n \quad (2)$$

$$p_{ij} = d_{ij} / \sum_{i=1}^m d_{ij} \quad (3)$$

$$\omega_j = (1 - e_j) / (n - \sum_{j=1}^n e_j), j=1, 2, 3, \dots, n \quad (4)$$

2.5.3 AHP-熵权法综合权重系数($\omega_{综合}$)的计算 运用公式(5)将AHP所得主观权重系数 ω_i 与熵权法所得客观权重系数 ω_j 结合计算 $\omega_{综合}$ ，再运用公式(6)计算出被评价对象相应指标性成分的总评归一(overall desirability, OD)值。

$$\beta_j = \omega_i \omega_j / \sum \omega_i \omega_j \quad (5)$$

$$OD_{ij} = \sum \beta_j y_{ij} / y_{ij\max} \quad (6)$$

2.6 单因素考察

2.6.1 压力 取大青叶样品3份，每份100.0g，依次对大青叶样品进行闷润、切制，设置不同压力条件(3、4、5MPa)，压制时间为60s，装入模具进行压制，于烘制温度60℃下烘制4h，取出样品，晾凉，即得不同压力大青叶咬咀饮片。按上述方法制备样品溶液，测定各指标含量，根据AHP-熵权法综合加权，计算OD值，结果见表3。随着压力的增大，OD值呈现明显的上升后下降的趋势，且当压力为

表3 压力单因素考察结果

Table 3 Results of single-factor investigation on pressure

压力/ MPa	出膏率/ %	质量分数/(mg·g ⁻¹)			OD/%
		异牡荆素	靛玉红	色胺酮	
3	35.325	3.591	0.311	0.174	87.062
4	36.970	4.460	0.401	0.125	91.827
5	32.970	3.429	0.400	0.142	86.979

4 MPa 时, OD 值呈现最大值, 故选定压力为 4 MPa。

2.6.2 压制时间 取大青叶样品 7 份, 每份 100.0 g, 依次对大青叶样品进行闷润、切制, 压力为 4 MPa, 设置不同压制时间 (30、40、50、60、70、80、90 s), 装入模具进行压制, 于烘制温度 60 °C 下烘制 4 h, 取出样品, 晾凉, 即得不同压制时间大青叶咀嚼饮片。同法测定指标含量, 计算 OD 值, 结果见表 4。随着压制时间的延长, OD 值呈现下降后上升后又下降的趋势, 趋势变化较缓, 因此压制时间选择 30~90 s。

表 4 压制时间单因素考察结果

Table 4 Results of single-factor investigation on compression time

压制时间/ s	出膏率/ %	质量分数/(mg·g ⁻¹)			OD/%
		异牡荆素	靛玉红	色胺酮	
30	33.285	4.685	0.401	0.173	87.162
40	34.510	4.824	0.391	0.129	82.519
50	34.895	4.980	0.397	0.138	84.615
60	35.520	5.416	0.466	0.178	98.328
70	33.820	5.362	0.458	0.172	96.100
80	31.560	5.256	0.443	0.196	95.832
90	30.340	4.795	0.396	0.163	85.247

2.6.3 烘制温度 取大青叶样品 6 份, 每份 100.0 g, 依次对大青叶样品进行闷润、切制, 压力为 4 MPa, 压制时间为 60 s, 装入模具进行压制, 设置不同烘制温度 (30、40、50、60、70、80 °C), 烘制时间 4 h, 取出样品, 晾凉, 即得不同烘制温度大青叶咀嚼饮片。同法测定指标含量, 计算 OD 值, 结果见表 5。随着烘制温度的升高, OD 值呈上升后下降的趋势, 且当烘制温度为 60 °C 时, OD 值呈现最大值, 因此烘制温度选择 40~80 °C。

2.6.4 烘制时间 取大青叶样品 4 份, 每份 100.0 g, 依次对大青叶样品进行闷润、切制, 压力为 4 MPa,

表 5 烘制温度单因素考察结果

Table 5 Results of single-factor investigation on baking temperature

烘制温度/ °C	出膏率/ %	质量分数/(mg·g ⁻¹)			OD/%
		异牡荆素	靛玉红	色胺酮	
30	31.635	5.427	0.450	0.097	86.807
40	33.840	5.243	0.444	0.159	96.806
50	34.635	5.279	0.422	0.146	92.801
60	36.495	5.416	0.454	0.163	99.974
70	30.210	5.202	0.407	0.112	83.877
80	28.110	4.496	0.401	0.129	83.608

压制时间为 60 s, 装入模具进行压制, 烘制温度为 60 °C, 设置不同烘制时间 (2.5、3.0、4.0、5.0 h), 取出样品, 晾凉, 即得不同烘制时间大青叶咀嚼饮片。同法测定指标含量, 计算 OD 值, 结果见表 6。随着烘制时间的延长, OD 值呈上升趋势, 且当烘制时间多于 4.0 h 时, OD 值逐渐减小, 因此烘制时间选择 3.0~5.0 h。

表 6 烘制时间单因素考察结果

Table 6 Results of single-factor investigation on baking time

烘制时间/ h	出膏率/ %	质量分数/(mg·g ⁻¹)			OD/%
		异牡荆素	靛玉红	色胺酮	
2.5	31.220	4.011	0.369	0.159	87.800
3.0	34.155	4.190	0.411	0.137	90.088
4.0	36.489	4.985	0.424	0.101	91.668
5.0	32.556	4.258	0.409	0.145	90.714

2.7 BBD-RSM 优化大青叶咀嚼饮片压制工艺

2.7.1 BBD-RSM 实验设计与结果 根据单因素考察结果, 选择烘制温度 (X_1)、烘制时间 (X_2)、压制时间 (X_3) 为考察因素。固定切制规格 5~7 mm, 压力 4 MPa, 每个因素选取 3 个水平, 以 OD 值为因变量, 用 Design-Expert 13.0 设计实验并制备 17 种大青叶咀嚼饮片样品, 分别测定样品的出膏率、异牡荆素、靛玉红、色胺酮含量, 计算其 OD 值。实验设计及结果见表 7。

2.7.2 模型拟合与响应面结果分析 以 OD 为响应值导入 Design-Expert 13.0 进行分析, 响应值与各因素进行回归拟合后, 得到回归方程: $OD = 92.340 + 3.020 X_1 + 0.797 X_2 + 4.350 X_3 + 3.150 X_1 X_2 - 3.290 X_1 X_3 - 2.040 X_2 X_3 - 3.200 X_1^2 - 6.510 X_2^2 - 0.968 X_3^2$, 由表 8 可知, 该模型 $P = 0.019 4 < 0.05$, 具有显著性差异, 失拟项 $P = 0.064 3 > 0.05$, 无显著性, 说明响应值与预测值之间有良好的拟合度和可信度, 因此, 该模型可作为大青叶咀嚼饮片压制工艺的预测模型。

采用此软件绘制响应值与任意 2 个因素的交互作用等高线图与 3D 曲面图, 进而确认相关因素的交互强度, 合理确认最优的工艺参数。等高线的形状可判断其中的交互效应, 当其形状接近椭圆时意味着交互效应显著, 当其形状接近圆形时意味着交互效应相对偏弱^[13], 具体见图 2。3 个因素对大青叶咀嚼饮片压制工艺的影响程度: $X_3 > X_1 > X_2$, 通过求解回归模型方程, 以综合指标 OD 值为评价指标,

表 7 BBD-RSM 实验设计及结果

Table 7 Experimental design and results of BBD-RSM

序号	X ₁ / °C	X ₂ / h	X ₃ / s	出膏率/ %	质量分数/(mg·g ⁻¹)			OD/%	序号	X ₁ / °C	X ₂ / h	X ₃ / s	出膏率/ %	质量分数/(mg·g ⁻¹)			OD/%
					异牡荆素	靛玉红	色胺酮							异牡荆素	靛玉红	色胺酮	
1	80 (+1)	3 (-1)	60 (0)	48.799	5.871	0.430	0.116	82.528	10	80	4	30	49.675	6.159	0.478	0.147	92.087
2	60 (0)	3	90 (+1)	52.125	6.414	0.496	0.137	93.514	11	80	4	90	46.075	5.979	0.446	0.151	88.686
3	40 (-1)	4 (0)	30 (-1)	50.475	4.719	0.400	0.151	81.279	12	60	4	60	52.523	5.891	0.454	0.171	93.320
4	80	5 (+1)	60	49.075	6.147	0.481	0.137	90.814	13	60	4	60	55.445	5.717	0.453	0.170	92.894
5	60	5	30	52.402	5.075	0.416	0.125	80.520	14	60	4	60	54.820	5.877	0.458	0.172	94.074
6	40	3	60	49.299	5.093	0.362	0.163	80.977	15	40	5	60	50.275	4.627	0.352	0.149	76.643
7	60	3	30	51.126	5.141	0.386	0.105	75.226	16	60	4	60	51.700	5.868	0.453	0.172	92.996
8	40	4	90	50.875	5.253	0.454	0.174	91.057	17	60	5	90	51.074	6.511	0.454	0.139	90.647
9	60	4	60	52.950	5.954	0.392	0.175	88.966									

表 8 方差分析结果

Table 8 Analysis of variance results

方差来源	平均平方和	自由度	均方	F 值	P 值	显著性	方差来源	平均平方和	自由度	均方	F 值	P 值	显著性
模型	570.15	9	63.35	5.300	0.019 4	P<0.05	X ₁ ²	43.24	1	43.24	3.620	0.098 9	
X ₁	72.95	1	72.95	6.100	0.042 8		X ₂ ²	178.17	1	178.17	14.910	0.006 2	
X ₂	5.09	1	5.09	0.426	0.535 0		X ₃ ²	3.95	1	3.95	0.330	0.583 4	
X ₃	151.3	1	151.3	12.660	0.009 2		残差	83.66	7	11.95			
X ₁ X ₂	39.81	1	39.81	3.330	0.110 7		失拟项	67.63	3	22.54	5.630	0.064 3	不显著
X ₁ X ₃	43.42	1	43.42	3.630	0.098 3		纯误差	16.03	4	4.01			
X ₂ X ₃	16.65	1	16.65	1.390	0.276 4		总误差	653.81	16				

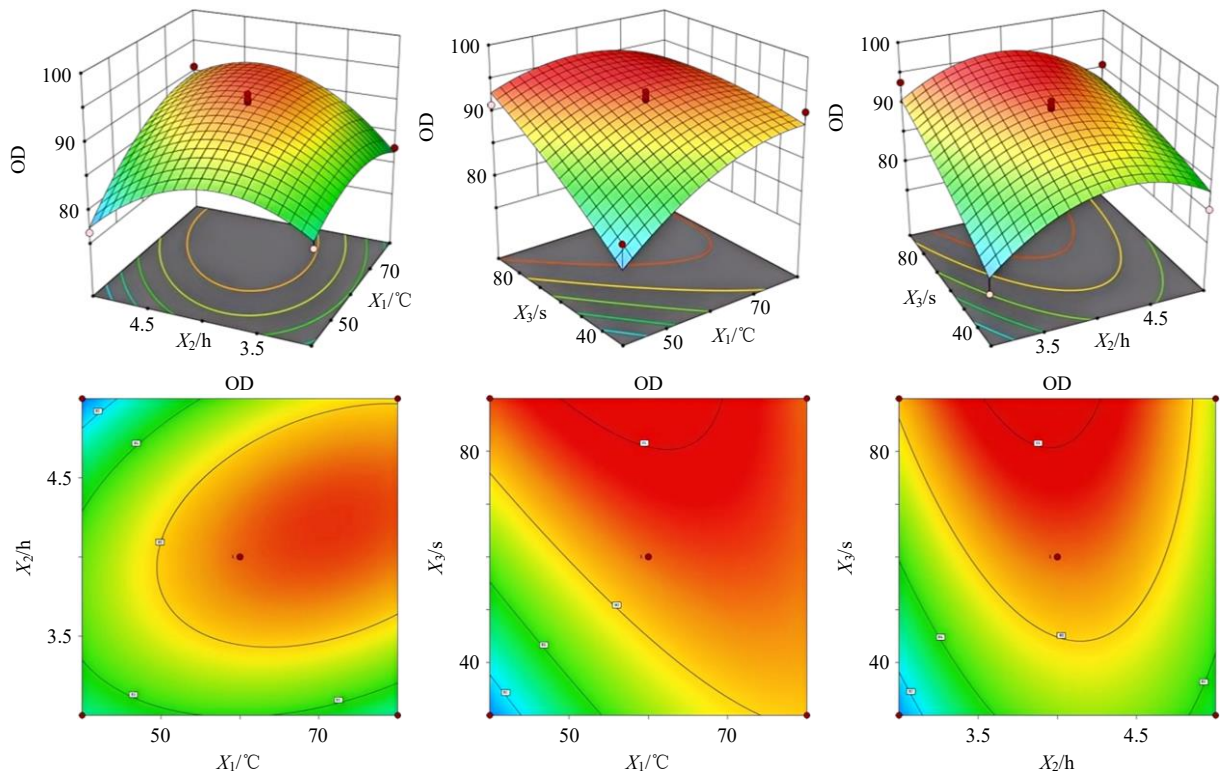


图 2 各因素 X₁、X₂、X₃ 间相互作用的响应面图及等高线图

Fig. 2 Response surface maps and contour maps of interaction among various factors X₁, X₂, X₃

优选大青叶咬咀饮片的最佳压制工艺为压力 4 MPa, 烘制温度 58.538 °C, 烘制时间 4.140 h, 压制时间 77.108 s, 此时 OD 值为 93.304%。

2.7.3 大青叶咬咀饮片最佳工艺预测及验证 采用 Design-Expert 13.0 软件预测大青叶咬咀饮片的最佳压制工艺为压力 4 MPa, 烘制温度 58.538 °C, 烘制时间 4.140 h, 压制时间 77.108 s, 此时 OD 值为 93.304%。结合实际生产, 调整参数为每 100 g 药材, 闷润后切制 5~7 mm (如有叶宽大者, 继续切), 于 4 MPa 压力下压制 60 s, 取出在 60 °C 下烘 4 h 即得。按此条件, 平行制备 3 份大青叶咬咀饮片, 计算 OD 值, 结果见表 9。3 次验证实验的 OD 值平均值为 94.12%, RSD 值为 1.27%, 与模型预测值接近, 表示所建立的模型预测性良好, 工艺稳定可行。

表 9 最佳工艺预测及验证结果

Table 9 Best process prediction and verification results

序号	出膏率/%	质量分数/(mg·g ⁻¹)			OD/ %	平均 值/%	RSD/ %
		异牡荆素	靛玉红	色胺酮			
1	52.37	4.98	0.39	0.25	93.05	94.12	1.27
2	51.33	4.57	0.37	0.29	93.91		
3	53.46	4.95	0.41	0.26	95.41		

3 讨论

中药压制技术在花类、叶类等轻质饮片的标准应用中具有显著优势。以菊花、金银花等为代表的药类药材经物理压制后, 有效提高了饮片的体积密度与调剂便利性, 同时保持了与传统饮片相当的煎出率及有效成分含量^[14-15]。压制后饮片体积减小, 储存更稳定, 便于机械化生产与调剂, 具备较好的实用性与推广前景^[16]。在中药工艺优化中, BBD-RSM 是基于单因素实验的常规优化过程, 通过建立多项式非线性模型, 能够有效分析多因素交互作用并精准预测最佳工艺参数, 其拟合精度显著优于正交试验等传统方法。同时, 采用 AHP 与熵权法相结合确定多指标权重, 实现了主客观赋权的优势互补, 使评价体系更为科学合理^[17-19]。

中药炮制作为中医药独特的制药技术, 炮制过程中中药的成分、色泽等会发生各种各样的变化, 故对内在评价指标的选取也更加注重整体性与科学性^[20]。大青叶中主要含有生物碱、有机酸及黄酮类成分, 其中靛玉红具有抗肿瘤等药理作用, 色胺酮具有抗菌、抗炎等药理作用, 异牡荆素具有抗炎等

药理作用^[21], 其次, 靛玉红为《中国药典》中大青叶质量评价的指标, 异牡荆素在色谱中峰最高且分离度较好, 色胺酮作为具有抗炎作用的生物碱类成分, 综合以上特性, 确定上述 3 种化学成分评价指标; 此外, 为全面评价大青叶的质量, 以出膏率为指标, 比较大青叶中水溶性提取物的含量。压制属于物理压缩成型工艺, 过程中不涉及成分的溶出及化学反应, 故在 AHP 中将出膏率指标设定的权重较低。

实验前期单因素考察中, 出现烘干温度及烘干时间设定值较低情况下的霉变产生, 故后续对于烘制时间及烘制温度的设定均有调整。实验过程中各指标成分均有变化, 其中, 随着烘制温度的升高, 出膏率出现先升高后下降的趋势, 在 60 °C 时值较高, 其原因可能与高温下部分成分降解、结构破坏有关。化学成分含量在不同的压制时间、烘制温度、烘制时间下有升有降, 总体上以烘制温度 60 °C、烘制时间 4 h、压制时间 60 s 较好。

本实验采用 BBD-RSM 实验并结合 AHP-熵权法对实验结果进行分析, 得到拟合度好、显著性强的多项二次回归模型, 根据实验结果, 结合实际生产进行工艺验证, 最终得到大青叶咬咀饮片最佳压制工艺为每 100 克药材, 闷润后切制 5~7 mm, 于 4 MPa 压制 60 s, 取出在 60 °C 下烘 4 h。在此条件下所得的大青叶咬咀饮片成型性好, 有效成分及出膏率均较高, 可为大青叶咬咀饮片的开发及临床合理应用提供一定的参考。后续研究将进一步系统比较该压制饮片与原药材、药典饮片在长期稳定性、成分、含量及药效等指标上的差异, 为全面开展大青叶咬咀饮片的质量评价与产业化研究奠定基础。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 一部. 2025: 23-24.
- [2] 薛蓉, 李铭轩, 傅饶, 等. 中药咬咀历史与现代研发 [J]. 中国食品药品监管, 2023(5): 128-134.
- [3] 曹蕾, 单丽芳, 杨红梅, 等. 桑叶压制饮片与传统饮片的对比研究 [J]. 时珍国医国药, 2015, 26(11): 2668-2670.
- [4] 王宝才, 马新换. 新型中药饮片的发展与问题分析 [J]. 新疆中医药, 2024, 42(5): 122-125.
- [5] 谈静, 宋英, 唐安玲, 等. 压制中药饮片的质量稳定性评价 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(12): 12-15.
- [6] 盛蓉, 宋英, 管娜, 等. 菊花小包装饮片的压制工艺研究 [J]. 中成药, 2013, 35(4): 852-855.

- [7] 刘仟禧, 刘梦云, 曹素芹, 等. 基于指纹图谱、化学计量学及熵权 TOPSIS-GRA 融合模型法评价不同产地大青叶的质量 [J]. 中草药, 2025, 56(6): 2148-2157.
- [8] 王博, 王瑞, 王佳, 等. 基于层次分析-熵权法优选温肺平喘汤的提取工艺 [J]. 中国现代中药, 2024, 26(2): 364-369.
- [9] He M, Min J W, Kong W L, *et al.* A review on the pharmacological effects of vitexin and isovitexin [J]. *Fitoterapia*, 2016, 115: 74-85.
- [10] 何琴, 郑维军, 孙人杰, 等. 基于层次分析-熵权法优化酶解法提取铁皮石斛抗氧化物的工艺研究 [J]. 现代食品, 2024, 30(8): 219-224.
- [11] 周晶晶, 周洁, 窦霞, 等. AHP-熵权法结合 Box-Behnken 设计-响应面法优选党参精准煮散工艺 [J]. 中国中医药信息杂志, 2024, 31(1): 135-141.
- [12] Huo X Y, Wang L L, Li L L, *et al.* Enrichment of kaempferol-3-*O*-sophoroside from saffron petals using macroporous resin: Static adsorption characteristics and dynamic optimization based on analytical hierarchy process-entropy weight method-response surface methodology [J]. *J Sep Sci*, 2025, 48(10): e70307.
- [13] 夏提古丽·塔西买买提, 赵媛, 刘艺, 等. 熵权法-层次分析法结合 Box-Behnken 响应面法优化雪莲益肾方的提取工艺 [J]. 中国药房, 2023, 34(15): 1858-1862.
- [14] 林智, 宋英, 唐安玲, 等. 野菊花压制饮片与传统饮片比较研究 [J]. 亚太传统医药, 2015, 11(4): 32-35.
- [15] 宋英, 盛蓉, 陈佳, 等. 金银花压制饮片和传统饮片的比较 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(16): 24-26.
- [16] 贺小青. 杭白菊压制前后品质和稳定性比较研究 [J]. 实用药物与临床, 2016, 19(4): 488-491.
- [17] 牛乐, 范蒙蒙, 张雨, 等. AHP-熵权法结合 Box-Behnken 设计-响应面法优选肉豆蔻曲发酵工艺 [J]. 中药材, 2025, 48(1): 80-85.
- [18] 曹秋芳, 蒋青香, 郑玲玲, 等. 基于质量源于设计理念结合模糊层次分析法-熵权法优化羟丙甲基纤维素改善栀子水提物可压性研究 [J]. 中草药, 2024, 55(16): 5448-5458.
- [19] 贾梦雪, 朱静平, 王振兴, 等. 基于层次分析法-熵权法结合响应面法优化青风藤酒炙工艺 [J]. 中药材, 2024, 47(11): 2740-2745.
- [20] 袁诗农, 王少男, 段绪红, 等. 基于 AHP-CRITIC 复合熵权法和响应面法的蛇床子盐炙工艺优选 [J]. 时珍国医国药, 2023, 34(2): 345-350.
- [21] 杨立国, 沈细文, 包文龙. 大青叶化学成分和药理作用研究进展及其质量标志物预测分析 [J]. 中华中医药学刊, 2026, 44(2): 46-57.

[责任编辑 郑礼胜]